THE RECOVERY KERNEL

Sèrie de referències de neurociència.

ΔFosB

LA MOLÈCULA DE L'HÀBIT.

Mecanisme, genètica, proves i temps de recuperació — Segona edició.

⚠ RECURS ESTATAL D'EDUCACIÓ I REDUCCIÓ DE RISCOS — NO ÉS UN CONSELL MÈDIC NI DE TEST GENÈTIC.

En cas de crisi, truqueu al 112 o envieu un missatge de text al 93 414 48 48.

Una nota abans de començar.

Aquesta és la segona edició d'aquesta guia, ampliada amb un mecanisme molecular més precís, la genètica experimental real darrere de l'estabilitat de ΔFosB (en contraposició a la genètica de panells comercials que la majoria de la gent pot fer), una secció sobre què poden i què no poden dir actualment les proves d'ADN i epigenètiques, i dues preguntes que surten constantment en les comunitats de recuperació: per què l'ús de múltiples drogues sembla que dificulta tant el retorn a l'estat normal, i per què la recaiguda després d'una pausa intencionada sovint torna amb tota la força gairebé immediatament.

Les mateixes normes que s'aplicaven a la primera edició continuen vigents: ΔFosB mai s'ha mesurat directament en un cervell humà viu. Tot el que sabem sobre la seva acumulació i degradació prové d'estudis en rosegadors, experiments de manipulació genètica amb vectors virals i d'un nombre reduït d'estudis de teixits humans postmortems. Les escales de temps presentades aquí per a humans són extrapolacions, i s'indica clarament com a tals. Quan aquesta edició mostra més confiança que l'anterior, és perquè la base científica subjacent és realment més precisa, no perquè la incertesa hagi desaparegut.

Clau d'evidència.

Els mateixos nivells d'evidència utilitzats en tot el compendi del Recovery Kernel s'apliquen aquí:

- ESTABLERT — evidència sòlida, repetida i de consens (normalment consens de models animals per a ΔFosB específicament; consens humà quan s'indica).
- PROBABLE: dades mecanicistes o observacionals consistents que apunten en la mateixa direcció.
- EMERGENT — plausible, en una fase inicial, encara no hi ha consens.
- EXPERIÈNCIA DE L'AUTOR/SISTEMA: un patró utilitzat en la síntesi d'aquest marc; tractar-ho com una hipòtesi, no com un fet.
- CONTROVERSIAL/MIXED — hi ha desacord actiu en la literatura.
- NO ESTABLERT — inclòs perquè la gent ho pregunta, però encara no hi ha evidències sòlides.

1. Què és realment la ΔFosB: el mecanisme, en detall.

[ESTABLERT] (models animals; aquesta via específica està ben caracteritzada en la literatura de la neurociència de l'addicció associada al grup d'Eric Nestler).

ΔFosB és una variant d'esplice truncada del gen FOSB, i funciona com a factor de transcripció: una proteïna que activa o desactiva altres gens, i es concentra al nucli accumbens, l'estriat dorsal i el gyrus dentat de l'hipocamp. La raó per la qual s'acumula en lloc de reiniciar-se després de cada exposició es redueix a dos esdeveniments bioquímics seqüencials:

- El *splicing* elimina la porta de sortida. Sota una estimulació repetida, una cascada de senyalització (que passa per l'activació del receptor de dopamina D1, la via Activin/ALK4 i un complex proteic SMAD3–PCBP1) fa que l'ARN pre-missatger de FOSB es *splicing* de manera diferent a com normalment ho faria. La proteïna ΔFosB resultant no té la regió terminal C que la proteïna FosB completa utilitza per marcar-se per a la seva ràpida destrucció pel sistema ubiquitina-proteasoma. Sense aquesta regió, la ΔFosB ja dura més que la seva proteïna progenitora, però encara és moderadament vulnerable a la degradació en aquesta etapa.
- La fosforilació bloqueja el pas. La Casein Kinase 2 (CK2), una enzim que està constitutivament activa en les neurones, afegeix un grup fosfat a un residu específic — Serina 27— prop de la part frontal de la proteïna ΔFosB. Això canvia la forma de la proteïna de manera suficient per protegir-la de pràcticament totes les vies que altrament la degradarien. Aquesta forma fosforilada és l'isoforma estable de 35–37 kDa que realment s'acumula amb l'exposició repetida a la droga i persisteix molt després que una sola exposició l'hagués eliminat.

La taula d'isoformes que es mostra a continuació explica la diferència pràctica que això comporta.

Isoforma.	Massa aproximada.	Què ho fa ser així.	Via de degradació.	Persistència.
Full-length FosB.	~50 kDa	Manté tant els dominis de degradació C-terminal.	Targetació directa de la proteasoma per ubiquitinació de les regions degronals C-terminal.	Transitori — hores.
ΔFosB no fosforilada.	~33 kDa	L'empeltat alternatiu a la frontera entre l'exó-4 i l'intró-4 elimina les regions degradables C-terminal, però la serina 27 roman desprotegida.	Degradació proteasomal a través de la regió N-terminal exposada.	Moderada: de poques hores a un dia.
FosB fosforilada ("estable").	~35–37 kDa	La casèina quinasa 2 (CK2) fosforila la serina 27, cosa que modifica la forma de la proteïna de manera suficient per bloquejar les vies de degradació restants.	Resistent a la degradació per via proteasomal quan fosforilada.	Persistent: s'acumula durant setmanes d'exposició repetida i es pot detectar durant setmanes o fins a uns dos mesos després que l'exposició cessi en estudis amb rosegadors.

El resultat: ΔFosB no s'acumula perquè se'n produeix més; la transcripció de l'ARN missatger disminueix relativament ràpidament un cop s'atura l'exposició al fàrmac. S'acumula perquè, un cop fosforilada, deixa de ser eliminada a una velocitat normal. La recuperació, a nivell

molecular, és principalment una qüestió d'esperar que desaparegui una proteïna que està específicament dissenyada per resistir la seva eliminació ràpida.

2. Inducció de ΔFosB a través de la llista de substàncies del Recovery Kernel.

"La inducció relativa" avalua la potència dopaminèrgica, la rapidesa d'inici d'acció i la freqüència típica de reposició, les tres variables que la literatura científica en animals associa de manera consistent amb la quantitat de ΔFosB que s'acumula.

Substància / Comportament	Mecanisme primari que alimenta ΔFosB.	Inducció relativa.	Evidència.
Alcohol.	Augments repetides de GABA/glutamat i dopamina a causa de l'ús en patrons de "binge".	Moderat-alt (depenent de la dosi/patró).	ESTABLERT (animal)
Cocaïna.	Bloqueig directe dels receptors de dopamina; augments grans i ràpids de dopamina.	Alt.	ESTABLERT (animal)
Cocaina en pols.	El mateix mecanisme que la cocaïna, administrada en uns 8 segons mitjançant la inhalació.	Molta alta — l'inici més ràpid determina l'inducció més ràpida.	ESTABLERT (animal)
Metamfetamina.	DAT/NET reversal: alliberació de dopamina, no només bloqueig de la recaptació.	Moltxa alt.	ESTABLERT (animal)
MDMA	Alliberació massiva de serotonina + alliberació moderada de dopamina.	Moderada (la neurotoxicitat serotoninèrgic a limita la freqüència de les dosis).	PROBABLE
Nicotina.	Desensibilització dels receptors nicotínics que provoca la necessitat de prendre la medicació amb molta freqüència (10-20 vegades al dia).	Alta freqüència que compensa la baixa potència per dosi.	ESTABLERT (animal)
Heroïna / opioides prescrivits.	Activació del receptor μ-opioide que inhibeix les neurones dopaminèrgiques del nucli tegmental ventral (VTA).	Moderat-alt.	ESTABLERT (animal)
Fentanil.	El mateix camí que l'heroi, però amb una potència molt més alta i un inici més ràpid.	Alt.	PROBABLE
Benzodiazepines.	Potenciació de GABA-A; desinhibició indirecta de la dopamina.	Baix-moderat.	EMERGENT
Cannabis (THC)	Activació de CB1 que inhibeix els neurones dopaminèrgiques del VTA.	Baix-moderat.	EMERGENT
Ketamina.	Antagonisme de NMDA; efectes dopaminèrgics menys directes que els estimulants.	Baix-moderat.	EMERGENT

Substància / Comportament	Mecanisme primari que alimenta ΔFosB.	Inducció relativa.	Evidència.
GHB	Agonisme de GABA-B; efectes de la dopamina indirects i bifàsics.	Baix-moderat.	EMERGENT
Kratom.	Agonisme parcial mixt dels receptors opioides a dosis més elevades.	Baix-moderat (depenent de la dosi).	EMERGENT
Mephedrona (4-MMC)	Substrat alliberador combinat de DAT/NET/SERT, similar a la cocaïna però amb una durada d'acció més curta.	Alta — la curta vida mitja provoca la necessitat de prendre la medicació amb freqüència.	EMERGENT
Methedrona (bk-PMMA / 4-MeO-metcatinona)	Estructuralment similar a la mefedrona; alliberador selectiu potent del SERT amb una activitat DAT més dèbil.	Moderat-alt: té un efecte dopaminèrgic menor que la mefedrona, però la freqüència de reposició és similar.	EXPERIÈNCIA DE L'USUARI/SISTEMA: Inferida a partir de la classe de catinona, sense estudis específics.
Joc d'atzar / jocs / altres comportaments repetitius.	El mateix circuit de recompensa, activat per un reforç de proporció variable en lloc d'una molècula.	Moderat-alt amb alta freqüència d'interacció.	ESTABLERT (paradigmes animals, recompenses naturals)
Aliments hiperpalatables / sucre.	El consum intermitent d'aliments amb alt contingut de sucre/greix mostra la mateixa signatura de ΔFosB a l'accumbens que els estudis sobre drogues.	Moderate	PROBABLE

La methedrona mai ha estat objecte d'un estudi dedicat a ΔFosB; la seva inclusió es basa en la seva classe de catinona, no en evidències directes.

3. Terminis de resolució: què mostren realment les dades.

No s'ha mesurat mai directament el temps necessari perquè aparegui ΔFosB en una persona viva. Tots els temps indicats provenen de teixits cerebrals d'animals o d'un petit nombre d'estudis postmortems en humans. Considereu aquesta informació com un mapa de la biologia subjacent, no com un comptador de temps personal.

Fase.	Què està passant a nivell molecular?	Durada aproximada.	Evidència.
Augmentació aguda.	La ΔFosB no fosforilada apareix després d'una sola exposició; és de curta durada i es elimina principalment.	Algunes hores.	ESTABLERT (animal)
Estabilització.	L'exposició repetida produeix ΔFosB fosforilada per CK2, sense degrons, que resisteix la degradació proteasomal i persisteix.	Es desenvolupa al llarg de dies o setmanes d'ús repetit.	ESTABLERT (animal)

Fase.	Què està passant a nivell molecular?	Durada aproximada.	Evidència.
Màxima acumulació.	L'exposició repetida i continuada augmenta el nombre d'elements estables a un ritme més ràpid del que es degrada.	Aproximadament de 2 a 4 setmanes d'ús continuat i repetit; depèn de la dosi/frequència.	PROBABLE (animal, dependent de la dosi)
Tancament de l'ARNm després de la seva última utilització.	Les concentracions de FOSB disminueixen aproximadament un dia després de deixar de prendre'n — no s'està produint cap proteïna nova.	~24–48 hores	PROBABLE (animal)
Pèrdua de proteïnes.	La ΔFosB estable preexistent es degrada lentament al nucli accumbens i l'estriat, malgrat que la transcripció s'ha aturat.	Setmanes, aproximadament, fins a uns dos mesos en estudis amb rosegadors; detectable en teixits humans postmortem dies després de la mort, cosa que reflecteix una estabilitat estructural real.	PROBABLE (animal + anàlisi post mortem limitada en humans)
Persistència estructural / cromatínica.	Els canvis en la densitat de les espines dendrítiques i la remodelació de la cromatina (vegeu la Secció 4) perduren més temps que la pròpia proteïna.	Pot allargar els mesos més enllà de ΔFosB mesurable en models animals.	EMERGENT

La part més important a tenir en compte és que la disminució més pronunciada de la proteïna ΔFosB probablement es produeix durant les primeres setmanes després de deixar de consumir una substància. Però, i aquí és on la majoria de les explicacions s'equivoquen, l'eliminació de la proteïna no és el mateix que la restauració del circuit neuronal. Aquesta distinció és el tema de la següent secció, i és més important que gairebé res en aquesta guia.

4. Cromatina que perdura més que la proteïna.

[ESTABLERT] (models animals)

Mentre està actiu, ΔFosB no només es troba al nucli; recluta maquinària de remodelació de la cromatina a gens específics, i aquesta maquinària deixa marques que perduren més enllà de la presència de ΔFosB.

- A nivell dels gens, reprimeix gens com ara c-fos. ΔFosB es lliga als llocs AP-1 del promotor i recluta la histona desacetilasa 1 (HDAC1). HDAC1 elimina els grups acetil dels extrems de les histones properes (H3K9), compactant aquest fragment d'ADN en heterocromatina. El gen es torna més difícil d'activar, una desensibilització que persisteix fins i tot després que la proteïna ΔFosB hagi desaparegut.
- A nivell dels gens, activa diversos gens, incloent-hi CDK5, la subunitat del receptor AMPA GluA2 (GRIA2) i ARC. ΔFosB recluta BRG1, la subunitat motriu central del complex de remodelació de la cromatina SWI/SNF. BRG1 obre la cromatina en aquests llocs, i el resultat posterior inclou un augment mesurable de la densitat de les espines dendrítiques en les neurones del circuit de recompensa involucrades.

Aquesta és la resposta mecanística a alguna cosa que les persones en recuperació ja saben per experiència: l'hàbit no se sent "superat" només perquè la ganeja aguda ha disminuït i la proteïna que la provoca s'ha degradat, en principi. El circuit ha estat físicament remodelat: més espines, diferent expressió de receptors, un paisatge de cromatina diferent en gens específics, i aquesta remodelació és la part més lenta i de major durada del "retorn a l'estat normal". També és la explicació directa de les seccions 8 i 10 següents.

5. Estabilitzadors: què es manté estable i què augmenta bruscament.

Tot allò que es troba a la Secció 2 promou l'acumulació de ΔFosB a través de la senyalització per pulsos: un augment i una disminució brusca en l'activació del receptor, repetides. Els "estabilitzadors", en el sentit utilitzat aquí, són els medicaments i els cofactors nutricionals que eviten aquest patró de pic i valla, ja sigui per disseny, o que donen suport al terreny bioquímic circumdant sense afectar directament la via d'inducció. Cap de les dues categories inverteix l'acumulació existent de ΔFosB; res en aquesta guia ho fa més ràpid que el temps. El que plausiblement poden fer és evitar que s'afegeixi més, o evitar que sistemes adjacents (síntesi de dopamina/GABA, funció enzimàtica dependent de la metilació) siguin una font addicional de tensió durant la recuperació.

Medicaments psiquiàtrics: què coincideix amb la via ΔFosB i què no?

És una pregunta real i raonable: alguns medicaments psiquiàtrics comparteixen mecanismes receptors literals amb les substàncies de la taula de la Secció 2, i la resposta honesta és un espectre, no un simple sí o no.

Classe de medicament.	Mecanisme similar a.	ΔFosB Relevància.	Evidència.
Antipsicòtics (especialment els bloquejadors de D2 de primera generació, com ara la haloperidol).	No és una substància de la Secció 2, però la bloqueig crònic dels receptors D2 provoca la seva pròpia adaptació estriatal.	El tractament crònic indueix complexos AP-1 estables, similars a ΔFosB, en el estriatum en estudis amb rosegadors, cosa que està mecanísticament relacionada amb el desenvolupament de la discinesia tardiva, una adaptació a llarg termini separada però relacionada.	PROBABLE (animal)
Medicaments estimulants (metilfenidat, sals d'amfetamina).	El mateix mecanisme DAT/NET que la metamfetamina il·legal (Secció 2).	Inductor amb una base mecanística plausible, però la dosificació terapèutica (contínua, sovint de alliberació prolongada, una vegada al dia) evita els pics aguts i intermitents que semblen ser els que més contribueixen a l'inducció. El risc en la pràctica clínica és probablement molt inferior al de l'ús il·legal, però no és zero.	EMERGENT — mecanisme compartit, grau poc clar.
Teràpia amb agonistes opioides (metadona, buprenorfina).	Mateix receptor opioide mu que l'heroïna (Secció 2).	Aquest és el significat clínic literal de "estabilitzador": la llarga vida mitjana i la dosificació en estat estacionari estan dissenyades específicament per evitar les fluctuacions alt-baix que es creu que impulsen una forta inducció. Aquesta és una raó important per la qual l'OAT (teràpia de	PROBABLE: raó de ser basada en mecanismes i amb fonamentació clínica.

Classe de medicament.	Mecanisme similar a.	ΔFosB Rellevància.	Evidència.
		substitució d'opi) és una estratègia d'estabilització reconeguda i basada en evidències, en lloc de ser una continuació del procés addictiu.	
Benzodiazepines (prescrites, ús crònic).	El mateix mecanisme de GABA-A ha estat classificat com a baix-moderat a la Secció 2.	L'ús crònic produeix una dependència física real i una interrupció difícil — però això s'explica més clàssicament per la disminució/tolerància dels receptors GABA-A que no pas per l'acumulació significativa de ΔFosB.	EMERGENT
SSRIs / SNRIs	No és una substància de la Secció 2: inhibició de la recaptació serotoninèrgica/noradrenèrgica.	El tractament crònic amb antidepressius sí que indueix ΔFosB en estudis amb animals, però a l'hipocamp i a la cortèxa frontal, i no al nucli accumbens, en una via que es proposa que suporta la neuroplasticitat terapèutica. És probable que estigui més a prop de la via "protectora" induïda per l'exercici (Secció 12) que de la via de l'addicció. Existeix un síndrome de discontinuació real, però a través de mecanismes d'adaptació dels receptors no relacionats amb el ΔFosB de l'accumbens.	EMERGENT (inducció); ESTABLERT (síndrome de discontinuació existent, mecanisme diferent).

Cap d'aquests motius no justifica interrompre un medicament psiquiàtric necessari, i no constitueix assessorament mèdic per fer-ho. Els antipsicòtics, els medicaments estimulants, la teràpia amb agonistes opioides, les benzodiazepines i els antidepressius comporten riscos de discontinuació reals i documentats de forma independent, alguns dels quals poden ser greus, independentment de si ΔFosB hi està involucrat. Qualsevol canvi en el règim de medicació psiquiàtrica s'ha de realitzar amb el metge que la prescriu i que la gestiona, igual que interrompre l'alcohol o les benzodiazepines bruscament es considera una decisió mèdica en altres parts d'aquesta guia, i no una qüestió de força de voluntat.

Factors nutricionals.

Cap dels tres nutrients següents s'ha estudiat directament contra ΔFosB. Cadascun té un paper real i documentat per separat en el context bioquímic en què opera aquesta guia: capacitat de síntesi de dopamina/GABA i suficiència de cofactor MTHFR/MAOA (Secció 6, Nivell 4), sense ser un estabilitzador demostrat de ΔFosB per si mateix.

Nutrient.	Rol establert.	Enllaç plausible amb ΔFosB.
P5P (Piridoxal-5'-Fosfat — forma activa de la vitamina B6)	Co-factor obligatori per a l'AADC (converteix L-DOPA en dopamina i 5-HTP en serotonina) i per a la glutamat descarboxilasa (produeix GABA). L'estat de la vitamina B6 és un factor limitant real per a la síntesi de dopamina i GABA.	Una major capacitat de síntesi de dopamina podria plausiblement significar més senyal bàsic que alimenta la cascada D1/PKA/CREB que inicia la transcripció de FOSB (Secció 6, Nivell 3) — una inferència basada en bioquímica real, no en un efecte

Nutrient.	Rol establert.	Enllaç plausible amb ΔFosB.
		mesurat. [EMERGENT, indirecte]
R5P (Riboflavina-5'-fosfat — B2 activa / FMN)	Cofactor per a les enzimes flavoproteiques, incloent-hi la MTHFR (especialment rellevant per als portadors de C677T, la qualitat de la qual l'enzim és més termosensible i depèn més del FAD) i la MAOA.	Dos passos allunyats de ΔFosB: l'estat de la riboflavina afecta com de bé funcionen les proteïnes MTHFR i MAOA, i aquests gens ja tenen només una rellevància indirecta i preliminar respecte a ΔFosB (Secció 6, Nivell 4). [EMERGENT, indirecte]
Glicinat de calci.	Proporciona glicina (neurotransmissor inhibidor i co-agonista obligatori del receptor NMDA). L'entrada de calci a través dels canals NMDA i controlats per voltatge activa la CaMKII.	La CaMKII és una quinasa diferent de la CK2, que és la que realment fosforila la serina 27 de ΔFosB (Secció 1) i que està constitutivament activa, en lloc de ser principalment desencadenada pel calci. No hi ha cap vincle mecanic creïble amb l'estabilitat de ΔFosB. [NO ESTABLERT]

El marc pràctic: aquests elements donen suport a la funció neuroquímica general, independentment de la fase en què una persona es trobi en la línia de temps de ΔFosB que es descriu a la secció 3. Això no és perquè s'hagi demostrat que modifiquen aquesta línia de temps, sinó perquè els sistemes de dopamina, GABA i les sistemes enzimàtics dependents de la metilació són importants per si mateixos, amb o sense antecedents de consum de substàncies.

6. Genètica i eliminació: quatre nivells de evidència.

La genètica de l'eliminació de ΔFosB es divideix en quatre nivells, des del més fort al més feble en termes d'evidència. És important saber a quin nivell es troba una afirmació, perquè l'evidència més forta correspon a mutacions que ningú no porta de forma natural i que cap prova comercial detecta, mentre que els gens que les persones poden realment analitzar estan molt més allunyats del mecanisme.

Nivell 1: Mutacions directes i enginyerades en el gen FOSB en si mateix.

Aquesta és l'evidència més contundent de tot el camp, i prové de la transferència genètica mitjançant vectors virals directament al nucli accumbens de rosegadors, i no de variacions genètiques humanes naturals.

Variant	Què fa.	Efecte sobre l'eliminació.	Evidència.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Una mutació puntual que substitueix la serina per alanina a la residu 27: la CK2 físicament no pot fosforilar una alanina.	Impedeix completament la fosforilació estabilitzadora; en estudis amb vectors virals que lliuren aquesta mutació al nucli accumbens, l'eliminació de ΔFosB s'accelera dràsticament i la sensibilització conductual a llarg termini es redueix.	ESTABLERT (animal, enginyerat)
FOSB Ser27Glu (S27E) — fosfomimètic.	Substitueix la serina per àcid glutàmic, cosa que imita la càrrega negativa que afegiria un grup fosfat; la proteïna es comporta com si estigués permanentment fosforilada.	Reproduceix la conformació estable sense necessitat de CK2. Manté una estabilitat prolongada i efectes conductuals persistents.	ESTABLERT (animal, modificat genèticament)

Variant	Què fa.	Efecte sobre l'eliminació.	Evidència.
Variants de llocs d'empalmament de l'exó 4/intrón 4 de FOSB.	Interrompeu el motiu de lligació PCBP1/SMAD3 que dirigeix l'empeltat alternatiu.	Desplaça la producció de transcripts cap a la forma completa de FosB que conserva la seqüència degron, la qual es degrada ràpidament; es produeix menys de la ΔFosB, que és menys estable.	PROBABLE (animal)

Nivell 2: Gènes trans-actants en el mecanisme de modificació.

Aquests gens codifiquen les enzimes i les proteïnes del complex de *splicing* que actuen sobre ΔFosB. La variació natural humana en aquests gens és probablement important, però no s'ha provat directament en relació amb els nivells de ΔFosB en humans; només s'ha inferit a partir del mecanisme.

Gen.	Funció.	Efecte sobre l'eliminació.	Evidència.
CSNK2A1 / CSNK2B (subunit catalítiques i reguladores de CK2).	Encode the kinase that phosphorylates ΔFosB at Ser27.	Una reducció de l'activitat de CK2 deixa ΔFosB en el seu estat no fosforilat, més vulnerable, cosa que podria provocar una eliminació més ràpida.	PROBABLE (animal, mecànic)
PCBP1 / SMAD3	Forma el complex nuclear que dirigeix l'esdeveniment de *splicing* alternatiu que produeix ΔFosB en primer lloc.	Les variants que causen una pèrdua de funció desvien la producció de transcripts cap a la forma completa de FosB, reduint la quantitat de ΔFosB estable que es produeix.	PROBABLE (animal, mecànic)
ACVR1B (receptor ALK4)	Receptor que actua a nivell inicial del complex de *splicing* SMAD3/PCBP1, i que s'activa a continuació de la senyalització de la dopamina D1.	La senyalització alterada redueix el canvi d'empalmament cap a ΔFosB, un element regulador anterior en la mateixa via.	EMERGENT (animal, mecànic).

Nivell 3: Gènes del sistema de neurotransmissors de nivell superior.

Aquestes són troballes reals d'associació genètica en humans, però els estudis que les van generar van mesurar la gravetat de la dependència, el risc de recaiguda o el to de catecolamines, i no ΔFosB en si mateix. La relació amb ΔFosB específicament és una inferència raonable basada en dades reals, i no un resultat directe. Llegeu la columna "enllaç afirmat" amb el degut escepticisme:

Gen / Variant	Funció.	Enllaç afirmat amb ΔFosB.	Evidència — Llegeix atentament.
Polimorfismes del receptor de dopamina D1 (DRD1).	La senyalització D1 activa la cascada de transcripció PKA/CREB que inicia la transcripció de FOSB.	Les variants amb una major expressió es proposen que augmentin l'activitat transcripcional bàsica, proporcionant més substrat a la via d'acumulació.	EMERGENT — lògica causal plausible, no mesurada directament contra els nivells de ΔFosB en humans.
CHRNB2 rs2072661	Una variant a la regió 3' UTR d'un gen de subunitat del	Es proposa modular la activitat colinèrgica per	EMERGENT: els estudis humans

Gen / Variant	Funció.	Enllaç afirmat amb ΔFosB.	Evidència — Llegeix atentament.
	receptor nicotínic, associada en estudis humans amb la gravetat de la dependència de la nicotina i el risc de recaiguda.	influir en l'alliberament de dopamina a la via mesolímbica, cosa que podria afectar indirectament la síntesi de ΔFosB.	citats van mesurar la gravetat de la dependència i el risc de recaiguda, no el ΔFosB en si mateix; la connexió amb el ΔFosB és una inferència, no una mesura.
DBH rs1541333	Una variant en la dopamina beta-hidroxilasa, que converteix la dopamina en noradrenalina.	Es proposa modificar l'equilibri entre dopamina i noradrenalina als circuits de recompensa, alterant el llindar per a l'inducció de ΔFosB.	EMERGENT — la mateixa observació: l'estudi subjacents va mesurar el to de catecolamines i el fenotip de dependència, no ΔFosB directament.

Nivell 4: El panell genètic comercial estàndard.

Aquests són els gens que una prova real de DNA (dades brutes al estil de 23andMe, o el panell referenciat en altres llocs del compendi del Recovery Kernel) informarà de manera realista. Cap d'ells està proper al mecanisme; estan, de vegades, una o dues vegades separats de qualsevol cosa que toqui directament ΔFosB.

Gen.	Què fa realment.	Enllaç a l'eliminació específica de ΔFosB.
COMT	Descompone la dopamina/noradrenalina, principalment al còrtex prefrontal. Val/Val = eliminació ràpida; Met/Met = eliminació lenta.	Sense dades directes. Possible vincle indirecte a través del contrast del senyal de dopamina. [EXPERIÈNCIA DE L'AUTOR/SISTEMA]
MTHFR	Regula el metabolisme del folat i la capacitat de metilació a tot el cos.	No hi ha cap evidència que demostri un vincle específic amb la degradació de ΔFosB. [NO ESTABLERT]
OPRM1 (A118G)	Modifica l'afinitat de lligament al receptor mu-opioide.	Directament a l'afluència de la potència relacionada amb els opioides; no es mesura en relació amb l'eliminació de ΔFosB. [EMERGENT]
GABRA2	Subunit del receptor GABA-A; associat amb el risc de dependència de l'alcohol.	Possibles factors que contribueixen a la inactivació dopaminèrgica causada per l'alcohol. [EMERGING]
FAAH (C385A)	Descompone l'anandamida; l'al·lel A augmenta el to endocannabinoide bàsic.	Possible contribuent indirecte a la sensibilitat a la recompensa relacionada amb el cànnabis. [EMERGENT]
MAOA	Descompone la dopamina, la serotonina i la noradrenalina.	Possible contribuent indirecte a través de la velocitat de depuració de les monoamines. [EXPERIÈNCIA DE L'AUTOR/SISTEMA]

Gen.	Què fa realment.	Enllaç a l'eliminació específica de ΔFosB.
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gèn transportador de serotonina; relacionat amb la reactivitat a l'estrès en molts estudis.	No hi ha evidències que relacionin aquest gen amb la dinàmica de ΔFosB. [NO ESTABLERT]
ALDH2	Metabolitza l'acetaldehid, un producte de la descomposició de l'alcohol; una variant inactiva pot causar enrogiment.	Afecta el patró de consum d'alcohol, no el ΔFosB en si mateix. [EXPERIÈNCIA DE L'AUTOR/SISTEMA, indirecte]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Enzimes hepàtiques que eliminen la molècula del fàrmac original del torrent sanguini.	Determinar la velocitat a la qual el fàrmac abandona el cos, no la velocitat a la qual ΔFosB abandona el cervell. Només efecte indirecte del patró d'exposició. [EXPERIÈNCIA DE L'AUTOR/SISTEMA, indirecte]
COMT	Metabolitza la histamina.	No hi ha cap via creïble per a ΔFosB o per al circuit de recompensa. [NO DEMOSTRAT]

No hi ha cap prova comercial disponible avui que pugui predir quantes setmanes trigarà a eliminar-se el nivell de ΔFosB d'una persona específica. Això és cert. Però això és una afirmació sobre el que existeix al mercat, no una limitació del que és possible. Un protocol compost que combini el reseqüenciat dirigit de FOSB i els seus modificadors de nivell 2 (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), dades de metilació a nivell de tot el genoma i el seguiment longitudinal de biomarcadors durant un període d'abstinència monitorat, podria, en principi, permetre a un equip de recerca acostar-se significativament a una estimació personalitzada del temps de recuperació. Ningú ha publicat ni validat comercialment aquest protocol compost encara; requereix diversos sistemes de proves diferents. Treballant conjuntament i amb un disseny longitudinal, no amb un simple kit. Això és una mancança de recursos i validació, no una llei de la natura. Algú amb l'equipament adequat, finançament i perseverança podria construir-ho.

7. Anàlisi d'ADN i epigenètica: què podeu obtenir realment avui dia.

Anàlisi genètica estàndard (arrays de SNP).

La genotipificació de dades brutes dels consumidors (el tipus que utilitza 23andMe, o el panell utilitzat en altres parts d'aquesta recopilació) llegeix un conjunt fix de posicions de nucleòtids conegudes a tot el genoma, incloent-hi els gens de nivell 3 i de nivell 4 de les taules anteriors. No seqüencia el gen FOSB amb suficient profunditat per trobar variants rares o noves, i no pot detectar les mutacions de nivell 1 enginyerades, que no ocorren de forma natural en humans. És útil per als gens que cobreix; mai es va dissenyar per respondre a aquesta pregunta específica.

Seqüenciació amb bisulfit de tot el genoma (WGBS).

[EN EMERGÈNCIA] aplicat a aquesta pregunta específica.

WGBS és un mètode de seqüenciació que mapeja la metilació de l'ADN, una capa de marcatge epigenètic, a tot el genoma, en lloc de només llegir variants genètiques fixes. Les versions amb major profunditat (que sovint es venen com a "WGBS 30x", referint-se a una cobertura mitjana de seqüenciació de 30 vegades) proporcionen un mapa de metilació més dens i fiable. Sequencing.com actualment inclou un producte WGBS-30x com una de les maneres més

econòmiques per a un consumidor d'obtenir aquest tipus de dades de metilació a tot el genoma, en lloc de fer-ho a través d'un laboratori central acadèmic.

Què pot indicar de manera plausible: els patrons de metilació són la base de la investigació de l'"epigenetic clock" (estimació de l'edat biològica a partir de l'ADN de la sang), i l'exposició crònica a substàncies està associada amb canvis detectables en la metilació en estudis basats en mostres de sang. Què no pot indicar actualment: no hi ha cap biomarcador validat i publicat que pugui determinar l'estat de la cromatina específic de ΔFosB — el remodelament de HDAC1/BRG1 descrit a la Secció 4 — a partir d'una mostra de sang o saliva. Aquest remodelament es produeix en els neurones del nucli accumbens, que no són accessibles per a proves en una persona viva. Un resultat de WGBS avui en dia us proporciona dades reals i interessants sobre la metilació a nivell de tot el genoma; actualment, això no es tradueix en... una lectura individual de l'eliminació de ΔFosB, per molt bons que siguin els dades originals.

> És útil tenir les dades de WGBS perquè algú que vulgui construir una imatge a llarg termini i en constant evolució de la seva pròpia biologia. A més, és una de les maneres més econòmiques d'obtenir-les. No obstant això, no esperi que l'informe d'avui us doni un número com "setmanes fins que la vostra ΔFosB desaparegui". Aquesta capa d'interpretació encara no existeix, ni per a ningú, ni a cap preu.

8. Ús de múltiples drogues i la dificultat per tornar a l'estat normal.

[EXPERIÈNCIA DE L'AUTOR/SISTEMA] amb dades de suport mecanístic i resultats clínics.

Les persones que es recuperen de l'ús de múltiples substàncies solen reportar la recuperació més lenta i difícil a l'estat normal en comparació amb altres persones dins del marc del Recovery Kernel, i hi ha una raó molecular plausible que coincideix amb una observació clínica ben documentada.

- Inducció convergent. Pràcticament totes les substàncies de la taula de la Secció 2 augmenten l'acumulació de ΔFosB a través del mateix camí final comú: la senyalització de dopamina al nucli accumbens, tot i que hi arriben a través de receptors diferents (bloqueig de DAT, activació dels receptors mu-opioides, potenciació de GABA-A, etc.). Utilitzar diverses d'aquestes substàncies en el mateix període no crea reserves separades i paral·leles de ΔFosB; en canvi, impulsen la mateixa reserva que s'acumula des de múltiples direccions alhora, cosa que probablement augmenta l'acumulació de manera més ràpida i intensa que amb qualsevol substància individual.
- Remodelació de la cromatina apilada. Diferents substàncies no sempre afecten els mateixos gens objectiu a nivell downstream de ΔFosB. Estimulants, opioides i alcohol tenen cadascun les seves pròpies signatures downstream documentades en la literatura sobre l'addicció. L'ús de múltiples drogues probablement implica una empremta més àmplia de remodelació de la cromatina (Secció 4) en més gens i circuits, cosa que representa un obstacle estructural més gran per superar, i no només una dosi més gran del mateix problema.
- Resultat clínic documentat. Independentment del mecanisme molecular, la addicció a múltiples substàncies està consistentment associada a una menor adherència al tractament, taxes de recaiguda més elevades i una retirada amb més complicacions mèdiques que la addicció a una sola substància, segons la literatura clínica. Aquesta part té una base més sòlida que el mecanisme específic de ΔFosB; és un resultat clínic ben establert, independentment de la contribució molecular exacta que resulti ser.

Resumint, això no vol dir que la recuperació de l'ús de múltiples drogues sigui una causa perduda: el marc de treball Recovery Kernel existeix específicament per als casos més

difícils. Això sí vol dir que els terminis calculats per a una sola substància (incloent-hi els que es troben a la Secció 3) s'han de considerar com un mínim, i no com un màxim, per a una persona que ha fet servir més d'una classe de droga.

Cas d'estudi: La Trinitat del Chemsex (Metamfetamina, Catínones, GHB)

L'ús de drogues relacionat amb el "chemsex" — més comunament metamfetamina, una catinona com la mefedrona ("cat") i GHB/GBL, a vegades amb MDMA o ketamina afegits — és consistentment descrit per les persones que el fan servir i pels serveis de tractament com a especialment difícil d'abandonar. La descripció molecular en aquesta guia explica una part important del motiu, tot i que no tots.

Droga.	Inducció de FosB (de la secció 2).	El paper en la Trinitat.
Metamfetamina.	Moltxa alt.	El factor dopaminèrgic més potent de la combinació és la inversió de DAT/NET, que produeix l'alliberament directe de dopamina, no només la inhibició de la recaptació.
Mefedrona / catinones ("cat")	Alt.	La curta vida mitja obliga a administrar la substància amb freqüència durant una sessió, cosa que, al seu torn, és un factor important que promou l'ús.
GHB / GBL	Baix-moderat.	Un contribuent menor de ΔFosB per si mateix; la seva rellevància per a aquesta combinació és un eix de dependència física diferent (vegeu l'advertència a continuació), i no un de circuits de recompensa.

Individualment, només dos dels tres fàrmacs són inductors forts de ΔFosB. El que fa que la combinació sigui desproporcionadament difícil no és que cada component maximitzi el mateix mecanisme, sinó que diversos factors d'acumulació diferents, explicats anteriorment en aquesta guia, s'acumulen en la mateixa sessió:

- Inducció dopaminèrgica convergent (Secció 8) — la metanfetamina i la mefedrona afecten simultàniament vies dopaminèrgiques que normalment s'activen de forma seqüencial.

[ESTABLIT] L'acte sexual en si mateix és un inductor independent de ΔFosB, i no només un context conductual. Els estudis en animals (Pitchers et al., 2010, del mateix grup de recerca que va establir el mecanisme central de ΔFosB) van demostrar que l'experiència sexual per si sola provoca l'acumulació de ΔFosB en el nucli accumbens, el tegment ventral (VTA) i la cortècia prefrontal; i, notablement, que l'experiència sexual predisposa els animals a la recompensa de l'anfetamina. Els dos reforçadors no només coexisteixen; hi ha evidència directa que potencien l'efecte de l'altre en la mateixa via molecular.

- L'estructura de les sessions elimina un factor de protecció al qual aquesta guia fa referència constantment. Les sessions de chemsex solen durar moltes hores o fins i tot diversos dies, amb repetides dosis i un descans mínim. A més, la secció 12 ja assenyala que la interrupció del son pot afectar el procés d'eliminació. Estructuralment, això s'acosta a una combinació extrema dels factors de risc descrits en tota aquesta guia, que ocorren al mateix temps, de manera repetida.

El GHB/GBL comporta un risc separat i greu que no té res a veure amb el ΔFosB: la dependència pot desenvolupar-se en poques setmanes d'ús regular, i la retirada segueix el mateix mecanisme GABA que l'alcohol i les benzodiazepines. Pot causar deliri, convulsions i complicacions prou greus com per requerir cures intensives. Interrompre l'ús regular de GHB/GBL de sobte i sense supervisió mèdica és perillós.

Aquesta és la mateixa categoria d'advertència amb la qual comença la guia de l'alcohol: llegeu-la amb molta seriositat.

Pel que fa als resultats: la literatura clínica sobre l'ús de metanfetamines associat al chemsex documenta de forma independent taxes marcadament elevades de depressió, ansietat, TEPT i psicosi en comparació amb la població general, i aquestes taxes empitjoren amb la gravetat de la dependència. Els estudis de tractament de GHB/GBL assenyalen específicament l'ús de múltiples substàncies i l'ús més intens com a factors predictius de baixa adherència al tractament. Això és consistent amb, però no explica completament, el mecanisme de ΔFosB descrit en aquesta guia; una part d'aquesta informació prové de dades clíniques i de resultats de tractament documentades de forma independent.

10. Descans de les drogues, "resets" i per què la recaiguda torna més ràpid.

Aquesta és una de les seccions més importants d'aquesta guia, perquè explica alguna cosa que gairebé tothom que està en recuperació ha experimentat i que poques persones han tingut explicada: una interrupció intencionada, una "pausa de tolerància", un "mes sense consumir", un intent de "reset", seguida del retorn al consum, i l'addicció torna amb tota la seva força gairebé immediatament. No es reconstruyeix gradualment durant setmanes, com la primera vegada. Torna ràpidament, com si no hagués passat cap temps.

[PROBABLE] (basat en el mecanisme de cromatina establert a la secció 4, aplicat a la restauració: un paradigma ben establert en la investigació de recaigudes en animals).

Aquí teniu el motiu, explicat de manera senzilla: una pausa permet que la proteïna ΔFosB es degradi realment, i aquesta part de la recuperació és real i és la que descriu la cronologia de la secció 3. Però la secció 4 descriu alguna cosa que la proteïna deixa enrere a mesura que desapareix: cromatina que s'ha remodelat en gens específics (reprimida a c-fos mitjançant HDAC1, oberta a CDK5/GluA2/ARC mitjançant BRG1), i un augment físic de la densitat de les espines dendrítiques en les neurones del circuit de recompensa involucrades. Ningú d'això torna al seu estat original al mateix ritme que la proteïna. El circuit no torna a la seva arquitectura prèvia a l'addicció només perquè ΔFosB. en si mateix s'ha resetejat; és un circuit preparat que es troba en un estat temporalment inactiu.

Quan l'ús de drogues es repren, no està induint ΔFosB en un circuit "nou" de la mateixa manera que ho va fer la primera vegada. Està re-induint ΔFosB en un circuit que ja té la densitat de les espines, l'expressió dels receptors i l'accessibilitat de la cromatina, tot això ja estava present des d'abans: una maquinària que es va construir una vegada i que mai es va desmuntar completament. Reconstruir un pool estable i acumulat de ΔFosB en un circuit preparat probablement requereix moltes menys exposicions repetides que la primera vegada, perquè gran part del treball estructural posterior ja s'ha fet. Això coincideix amb el paradigma clàssic de reactivació induïda per drogues en la investigació animal sobre la recaiguda, on una Una sola reexposició després de l'abstinència restaura el comportament de cerca de drogues molt més ràpidament que el temps que va prendre adquirir-lo inicialment, i és la explicació biològica més coherent disponible per a la freqüent afirmació de "Simplement vaig tornar a consumir immediatament, al mateix nivell, i no podia explicar per què havia tornat tan ràpidament".

La implicació pràctica no és que les pauses siguin inútils; el temps d'exposició reduït encara importa, i qualsevol reducció en el total d'acumulació de ΔFosB és una millora real i física. La implicació és que una pausa no s'ha de planificar ni confiar com a reinici a zero. El circuit recorda molt més del que recorda la proteïna, i

reprendre l'ús després d'una pausa és biològicament més proper a reprendre una història a la meitat que a començar-ne una de nova.

11. Senescència cel·lular i neuroinflamació.

[EMERGENT] (models animals; una àrea més nova i menys consolidada que les seccions 1-4)

El paper de ΔFosB s'estén més enllà dels circuits de l'addicció i abasta l'envelliment cel·lular i la biologia de l'estrès. Com a part del complex de factors de transcripció AP-1 (principalment en parella amb JunD), participa en vies relacionades amb la senescència cel·lular, que és l'estat en què una cèl·lula deixa de dividir-se i adopta un perfil funcional distintiu, sovint inflamatori.

- En neurones post-mitòtiques, que no poden dividir-se, l'estrès crònic o l'excitotoxicitat poden empènyer les cèl·lules a un estat relacionat anomenat senescència prematura induïda per l'estrès (SIPS). L'activitat sostinguda de ΔFosB, juntament amb un factor relacionat (EGR3), està associada a una expressió elevada de gens de resposta al dany de l'ADN (GADD45B/G) i p21 (CDKN1A), que en aquest context poden afectar la plasticitat sinàptica i reduir la neurogènesi hipocampal.
- En cèl·lules no neuronals — astròcits i microglía — l'activitat sostinguda d'AP-1 està associada amb el Fenotip Secretori Associat a la Senescència (SASP): cèl·lules glials senescents que secreten molècules de senyalització inflamatòria que poden propagar una neuroinflamació de baix grau a cèl·lules veïnes. L'augment crònic d'hormones de l'estrés (CRF, glucocorticoides) probablement alimenta encara més aquest cicle.
- La relació no és uniformement perjudicial; el context i la regió del cervell són importants. A l'hipotàlem, l'expressió de ΔFosB està associada amb efectes metabòlics protectors en models animals envellits (millor tolerància a la glucosa, menys augment de pes relacionat amb l'edat). En alguns estudis de models de convulsions i de la malaltia d'Alzheimer, l'acumulació de ΔFosB a l'hipocampus sembla limitar la pèrdua de cèl·lules excitotòxiques, tot i que alhora perjudica algunes funcions de memòria; és un veritable compromís, i no un efecte simplement negatiu.

Aquesta secció s'inclou per completesa i perquè és una àrea de recerca activa relacionada amb la mateixa molècula, però no perquè canviï res en les seccions de cronologia de recuperació anteriors. És un cos de treball més nou i menys consolidat que el mecanisme de l'addicció als apartats 1 i 4.

12. Què realment ajuda: amb el suport de la mateixa literatura.

- Abstinència continuada: el factor més important, i l'única cosa que impedeix que la quantitat acumulada augmenti més ràpidament del que es degrada.

[ESTABLERT] L'exercici voluntari també indueix un canvi en la quantitat de proteïna FosB al nucli accumbens, però a través d'una via diferent a la dels fàrmacs d'abús, una via associada en models animals amb resiliència i reducció de la recerca de drogues, en lloc de la via maladaptativa. La mateixa proteïna, induïda d'una manera diferent, pot actuar contra l'hàbit en lloc de reforçar-lo.

- El son — l'eliminació proteasomal depèn àmpliament d'un son adequat; la privació crònica de son és un factor que pot dificultar la normalització (no demostrat).
- Reducció de l'estrès: l'estrès crònic augmenta independentment la concentració de ΔFosB a través de l'eix HPA, afegint-se a l'augment causat per substàncies.
- El temps, de manera poc glamurosa: la fase de persistència estructural dels apartats 3 i 4 pot dur setmanes o mesos, no dies. Esperar que un termini de dues setmanes sigui

la totalitat de la història pot provocar un desencadenant de recaiguda evitable quan les ganes reapareixen més tard per raons purament biològiques; i, segons l'apartat 10, reprendre l'ús en aquell moment reinicia el procés en un circuit ja "preparat", no en un circuit "nou".

Nota de tancament.

ΔFosB explica, a nivell mecànic, per què un hàbit pot seguir afectant a una persona molt després que les raons per deixar-lo siguin perfectament clares, i per què una interrupció, per autèntica que sigui, no és el mateix que un retrocés. No és la imatge completa, no es pot provar actualment en una persona viva amb la precisió que la gent desitjaria, i cap prova disponible avui no pot proporcionar una data de recuperació personal. Utilitzeu-la de la manera en què el marc de treball del Recovery Kernel demana que utilitzeu qualsevol peça de biologia: com una capa honesta i en evolució dins d'una imatge més gran, no. com a veredicte.

Lectures complementàries en aquesta sèrie: Com recuperar-se de l'alcohol, Com recuperar-se de la cocaïna, Com recuperar-se del crack i el Compendi complet de protocols (Volum III: Addiccions conductuals i trampes farmacològiques, i Volum I: Inici en crisi i base biològica).